N° 24. **Gian Töndury.** — *Embryopathia rubeolosa.* Zur Wirkung der Rubeola in graviditate auf das Kind. (Mit 4 Textabbildungen.)

Anatomisches Institut der Universität Zürich.

Eine der wichtigsten Entdeckungen in der medizinischen Diagnostik der vergangenen 10 Jahre ist sicher diejenige des australischen Augenarztes Gregg, der 1941 Störungen beschrieb, die er bei Kindern beobachten konnte, deren Mütter in den ersten Monaten der Gravidität an Röteln erkrankt waren. Er berichtete damals über Beobachtungen an 78 Kindern, die im Dezember 1939 und Januar 1940 geboren worden waren und Linsentrübungen aufwiesen. Diese Linsentrübungen waren bei 62 Kindern doppelseitig, 16 mal einseitig und 11 mal kombiniert mit einer Mikrophthalmie. 44 Kinder hatten gleichzeitig einen Herzfehler. Swan und Mitarbeiter unternahmen hierauf grossangelegte Untersuchungen und konnten die Beobachtungen von Gregg bestätigen und erweitern, indem sie auch auf das Vorkommen von angeborener Taubstummheit hinwiesen. Seither haben sich amerikanische, englische, holländische und auch Schweizer Autoren eingehend mit dem Problem der Embryopathia rubeolosa beschäftigt. Die meisten Arbeiten sind aber rein klinischen Inhaltes und berücksichtigen infolge Fehlens des nötigen Untersuchungsmaterials nur die fertig ausgebildeten Störungen. Ich hatte nun Gelegenheit, 5 menschliche Keimlinge zu untersuchen, in deren Anamnese eine Rubeolaerkrankung der Mutter sicher nachgewiesen werden konnte und möchte, da die Embryopathia rubeolosa nicht nur den Arzt, sondern auch den Entwicklungsphysiologen interessiert, hier über meine Untersuchungsbefunde berichten.

Unter einer Embryopathia rubeolosa verstehen wir also eine Erkrankung des menschlichen Keimlings, die im Verlaufe einer Rubeola der graviden Mutter entsteht. Als Erreger der Rubeola kommt ein ultrafiltrierbares Virus in Frage, das durch das Chorionepithel in die kindliche Blutbahn eindringt und die embryonale

Erkrankung bewirkt. Viren wachsen nur zusammen mit Epithelzellen, Ultraviren gedeihen nur in embryonalen Geweben, so dass der Embryo in den ersten Schwangerschaftsmonaten einen ganz ausgezeichneten Nährboden für diese Erreger darstellt. Für das Verständnis der Embryopathia rubeolosa ist ausserdem die Erkenntnis wichtig, dass die Erkrankung des Embryo nicht von der Schwere der mütterlichen Krankheit, sondern vom Zeitpunkt des Krankheitsbeginnes abhängig ist. Bourquin 1948 hat in einer zusammenfassenden Monographie nachweisen können, dass der Embryo in den ersten 3 Monaten der Gravidität sehr empfindlich ist gegenüber dem Rubeolavirus. Nach dem 4. Monat nimmt die Frequenz der Embryopathien rapid ab und ist bei Erkrankungen der Mutter in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft sehr selten. Trotzdem die Statistik von Bourquin nur 146 Fälle umfasst, zeigt sie deutlich, dass auch in Bezug auf die Lokalisation der Erkrankung im Embryo Phasenspezifität besteht. Danach häufen sich die Fälle angeborener Linsentrübungen, wenn die Mutter in der 5., von Taubheit, wenn sie in der 8.—9., und von Herzfehlern, wenn sie in der 6.—7. Woche der Gravidität erkrankt. Vor und nach diesem Zeitpunkt sind die Fälle seltener; Linsentrübungen wurden z. B. bei Erkrankungen nach der 12. Woche nicht mehr beobachtet.

In Anlehnung an entwicklungsphysiologische Erfahrungen können wir direkt von empfindlichen Phasen sprechen. Es ist deshalb sehr wünschenswert, den Entwicklungsgrad der befallenen Organe im Moment des Krankheitsbeginnes genau zu kennen und auch den Krankheitsprozess schon in seinen Anfangsstadien zu erfassen. Für das Verständnis des Werdeganges der Störung ist es aber auch wichtig, möglichst viele Entwicklungsstufen zu analysieren. Um die Uebersichtlichkeit zu wahren, beschränke ich mich auf die Darstellung der Augenveränderungen an den 5 menschlichen Keimlingen, die eine Grösse von 21 mm bis 49 cm aufwiesen und damit die Hauptphasen der fetalen Entwicklung des Auges umfassen.

Voraussetzung für die Annahme eines Kausalzusammenhanges zwischen den Augenveränderungen und einer Rubeola der Mutter ist die anamnestische Sicherstellung der Erkrankung der Mutter in der kritischen Zeit. Diese ist für alle 5 Fälle erbracht; die Erkrankung der Mutter trat zwischen dem 35. und 51. Tag nach dem ersten Tag der zuletzt erfolgten Menstruation auf. Für die Be-

rechnung des Alters der Gravidität nehmen wir an, dass die Befruchtung am 14. Tag nach Beginn der Menstruation erfolgte.

Ich charakterisiere zuerst den Stand der Augenentwicklung in diesem Zeitpunkt: Das Auge entsteht sehr frühzeitig als Ausstülpung aus dem Prosencephalon. Die Augenblase wächst gegen die Epidermis vor und unterlagert sie. Die Linse entsteht als einfache Verdickung der Epidermis und stülpt sich mit Beginn der Umwandlung der Augenblase in den Augenbecher zum Linsengrübchen ein. Dieses löst sich zwischen dem 21. und 28. Tag von der Epidermis ab



Abb. 1.
Linse des Embryo K. M., 21 mm SSL. Beachte die vakuoläre Degeneration der Linsenfasern.

und bildet ein Bläschen, in welchem die Epithelzellen der Hinterwand zu Linsenfasern auswachsen, die nach und nach die Bläschenlichtung vollkommen ausfüllen. Die erste Faserdifferenzierung ist zwischen dem 30. und 45. Tag nachweisbar. Die von mir untersuchten Keimlinge zeigten, dass diese ersten Formbildungsvorgänge normal abgelaufen waren. Die Störungen beeinträchtigten erst den weitern Verlauf der Entwicklung und ergaben in Kürze folgende Befunde.

1. *Embryo K. M., 21 mm SSL.* Der Embryo war beim Ausbruch der Röteln der Mutter 37 Tage alt und wurde am 54. Tage operativ gewonnen. Makroskopisch war nichts Besonderes aufgefallen, erst die mikroskopische Untersuchung der Frontalschnittserie ergab das Bestehen erster Störungen in der Linse. Das Auge hatte sich normal

entwickelt, die vordere Augenkammer war im Moment der Fixation eben in Ausbildung begriffen. Die Linse liess sich auffallend schlecht schneiden, baute sich aber dem Alter entsprechend aus dem einschichtigen Linsenepithel und den primären Linsenfasern auf. Diese zeigten schon bei Untersuchung mit schwacher Vergrösserung die Einlagerung vieler Tröpfchen, die den Fasern ein eigenartiges vakuolisiertes Aussehen verliehen (Abb. 1). Die Zellkerne waren

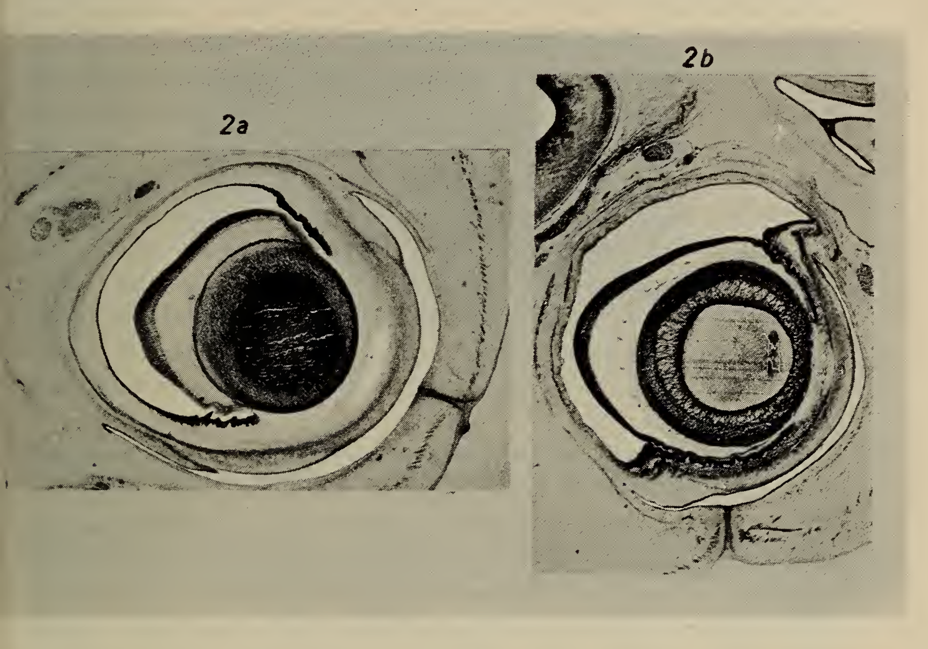


Abb. 2.

a. Auge eines normalen Keimlings von 64 mm SSL. — *b.* Auge des Fetus B.M., 64 mm SSL. Beachte die Mikrophthalmie und die in Degeneration begriffene Linse.

überall gut erhalten. Der Vergleich mit Linsenfasern normaler gleichaltriger Embryonen, deren Linsenfasern homogen sind und sich gleichmässig anfärben lassen, liess keinen Zweifel darüber zu, dass die beobachteten Veränderungen der Linsenfasern als ein erster Schritt zur Entwicklung einer Linsentrübung gewertet werden müssen.

2. *Der Fetus B. M., 64 mm SSL*, zeigte den Zustand der Linse in einem weiter entwickelten Stadium. In diesem Falle erkrankte

die Mutter schon am 21. Tag der Gravidität und die Interruptio wurde am 66. Tage vorgenommen.

Die Schnittuntersuchung des äusserlich normal aussehenden Keimlings erbrachte zunächst das Bestehen einer ausgesprochenen Mikrophthalmie. Die Augenhäute waren normal und dem Alter entsprechend differenziert, während die Linse schwerwiegende Veränderungen zeigte (Abb. 2 *b*). Sie besass eine deutliche Kapsel, an die sich nach aussen die Kapillaren der Tunica vasculosa und nach innen das einschichtige Linsenepithel anschlossen. Die Linsenfasern liessen eine Dreischichtung erkennen: der zentrale Kern, der sich aus den primär gebildeten Fasern aufbaut, war mehr oder weniger amorph und kaum gefärbt, er bestand ausschliesslich aus degenerierten und zerfallenen Fasern. Ihm schloss sich eine mittlere Schicht an, in welcher die Fasern stark geschwollen, aber deutlich von einander getrennt waren; die Faserquerschnitte waren verschieden gross und flossen stellenweise ineinander über. Die Grenze zum zerfallenen Zentrum war durch eine intensiv gefärbte fädige Struktur hervorgehoben. In der äussersten Schicht folgten Faserquerschnitte, die nur wenig von den kortikalen Fasern einer normalen Linse abwichen.

Es handelte sich also um eine sog. *Cataracta centralis*, die die primären Linsenfasern betraf und die Tendenz hatte, peripherwärts weiterzugreifen. Vergleichen wir die beiden Fälle miteinander, dann sehen wir, dass trotz des Befallenseins der primären Linsenfasern vom Linsenaequator aus neue Fasern gebildet worden waren. Diese lagerten sich um den degenerierten Kern herum an, zeigten aber in den innersten Schichten ebenfalls Degenerationserscheinungen.

3. Der *Fetus R. V., 140 mm SSL*, weicht insofern von den übrigen Beobachtungen ab, als hier die peripheren und nicht die zentralen Fasern teils bereits zerstört, teils in Auflösung begriffen waren. Es handelte sich hier um eine periphere Katarakt. Wir sind aber nicht in der Lage, die Ursachen für diese abweichenden Verhältnisse anzugeben, da auch die Anamnese, aus welcher wir entnehmen konnten, dass die Mutter am 28. Tage der Gravidität an Röteln erkrankte, uns im Stiche lässt.

4. *Kind Schi. 32 cm*, 800 gr. Auch in diesem Falle erkrankte die Mutter ca. am 28. Tag der Schwangerschaft. Das Kind wurde

drei Wochen vor Termin geboren, zeigte einen ausserordentlich starken Wachstumsrückstand, war aber im übrigen äusserlich durchaus normal gebildet.

An beiden Augen war eine abnorm starke Krümmung der Hornhaut sehr auffällig. Die Cornea war ausserdem etwa auf das Doppelte verdickt und zeigte links eine eigenartige Auflockerung ihres Bindegewebestroma. Die Tunica vasculosa lentis war zurückge-

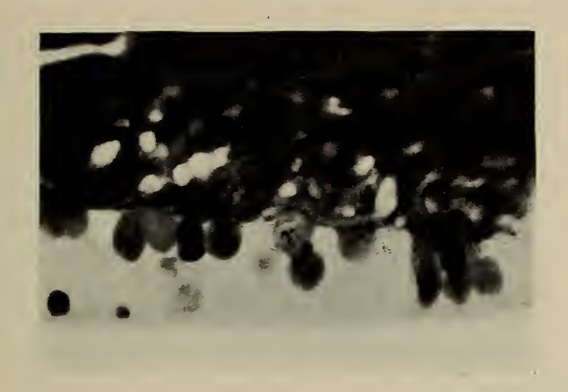


Abb. 3.
Ausschnitt aus der Gegend des hintern Poles der Linse des Kindes Schi, 32 cm. Beachte die aus den degenerierenden Fasern austretenden Tropfen.

bildet, die Linsenkapsel besonders hinten verdickt. Das Linsenepithel, das normal differenziert war, ging im Linsenaequator in Fasern über, die in den äussern Schichten sozusagen vollständig normal waren. Der Linsenkern bestand wiederum aus einer amorphen Masse zerfallener Fasern. Ausserdem zeigten aber auch die Fasern in der Umgebung des hinteren Linsenpoles degenerative Veränderungen. Sie sahen gequollen aus und enthielten grosse homogene Tropfen, die aus den Fasern herausquollen und sich unter der Kapsel ansammelten (Abb. 3). So entstand das Bild einer fortschreitenden tropfigen Auflösung auch der sekundär gebildeten Linsenfasern. Noch schöner waren diese fortschreitenden Veränderungen an der Linse von Fall 5 zu sehen.

5. *Kind Bü, 49 cm.* Die Mutter machte ca. am 29. Tag der Schwangerschaft Röteln durch. Das Kind wurde 2 Wochen vor Termin tot geboren. Wir konnten das rechte Auge untersuchen, das mit Ausnahme der Linse vollständig normal entwickelt war. Die

Linse war im Wachstum zurückgeblieben, entrundet und hatte beinahe die Form eines Viereckes (Abb. 4). Der zentral gelegene Zerfallsherd der Linsenfasern nahm etwa 2/3 der Linse ein. Die Linsenkapsel war wiederum in der Gegend des hintern Poles stark verdickt. Hier besassen die Linsenfasern vergrösserte Konturen und enthielten dicke violett gefärbte homogene Tropfen, die aus den Fasern austraten und sich unter der Kapsel ansammelten.



Abb. 4.
Schnitt durch die Vorderhälfte des Auges von Kind Bü. Beachte den zentralen Zerfallsherd in der Linse und die starke Verdickung der Linsenkapsel in der Umgebung des hintern Linsenpoles.

Diese beiden zuletzt erwähnten Fälle zeigen, dass der Degenerations- und Zerfallsprozess, der die primär gebildeten Linsenfasern in einem sehr frühen Entwicklungsstadium ergreift, weiterschreitet. Man hätte erwarten können, dass die Linsen schliesslich vollständig degeneriert wären, eine Beobachtung, die mehrfach von Augenärzten beschrieben wurde.

Zusammenfassung.

Bei allen 5 Keimlingen, in deren Anamnese eine Rubeolaerkrankung der Mutter in der kritischen Phase nachgewiesen werden konnte, fanden wir übereinstimmende Veränderungen an den Augenlinsen. Dabei soll nochmals betont werden, dass die Organentwicklung, abgesehen von einem Wachstumsrückstand, ganz normal vor sich gegangen war. Die Veränderungen bestanden in einer

vakuolären Degeneration der Linsenfasern mit nachfolgendem Zerfall derselben. Die beschriebenen Linsenveränderungen sind nur verständlich, wenn wir berücksichtigen, dass embryonale Gewebe ganz anders auf Viren reagieren, als adulte Gewebe. Wird ein fertig entwickeltes Organ von einem Virus befallen, dann kommt es zu einer reaktiven Granulozytose. Die Granulozyten phagozytieren die krankmachenden Parasiten. In embryonalen Organen hingegen werden die eingedrungenen Viren von den embryonalen Zellen selbst phagozytiert, die Zellen gehen daran zugrunde.

Es frägt sich in diesem Zusammenhang, weshalb die Linse gegenüber dem Rubeolavirus so anfällig ist. Die embryonalen Linsenfasern besitzen eine besonders intensive Proliferations- und Wachstumstendenz. Für das Hühnchen wurde z. B. nachgewiesen, dass der Wachstumskoeffizient der normalen Linse grösser ist, als derjenige des ganzen Körpers. Untersuchungen an der Amphibienlinse haben ausserdem ergeben, dass die Linse einen sehr intensiven Stoffwechsel, besonders Nucleoproteidstoffwechsel besitzt (Rickenbacher) und damit ein ausgezeichnetes Substrat für das Virus darstellt. Weiterhin sind vielleicht auch die besondern Gefässverhältnisse der Linse von Bedeutung. Die embryonale Linse besitzt keine eigenen Gefässe. Sie wird nur durch die ausserhalb der Kapsel gelegenen Kapillaren versorgt. Ausserdem wird diese Tunica vasculosa lentis noch vor der Geburt vollständig zurückgebildet.

Für Literaturangaben vergl.:

1951. G. Töndury, *Zum Problem der Embryopathia rubeolosa. Untersuchungen an menschenlichen Keimlingen verschiedener Entwicklungsstadien.* Bull. der Schweiz. Akademie der medizinischen Wissenschaften.

1951. J. Rickenbacher. *Die Nukleinsäuren in der Augenentwicklung bei Amphibien.* Rev. suisse de Zool.